

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 515 187**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 82 17943**

(54) Complexes d'inclusion de stéroïdes avec de la γcyclodextrine, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 J 5/00; A 61 K 9/08, 31/56; C 07 J 1/00, 31/00.

(22) Date de dépôt..... 26 octobre 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : HU, 27 octobre 1981, n° 3147/81.

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 17 du 29-4-1983.

(71) Déposant : Société dite : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR R.T. — HU.

(72) Invention de : Agnes Stadler née Szőke, József Szejtli, Ilona Habon, Győző Hortobágyi et Ilona Kolbe.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Bureau D. A. Casalonga, Office Josse et Petit,  
8, av. Percier, 75008 Paris.

COMPLEXES D'INCLUSION DE STEROIDES AVEC DE LA  $\gamma$ -CYCLODEXTRINE,  
PROCÉDE POUR LEUR PRÉPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES  
CONTENANT.

L'invention concerne des complexes d'inclusion de stéroïdes  
5 peu solubles dans l'eau avec de la  $\gamma$ -cyclodextrine, un procédé  
pour leur préparation et des compositions pharmaceutiques les  
contenant en tant que principe actif.

Les cyclodextrines sont formées à partir de l'amidon par  
l'enzyme cyclodextrine transglycolase. Les molécules de cyclo-  
10 dextrine comprennent 6, 7 ou 8 unités de glucopyranose formant des  
unités  $\alpha$ -1,4-glucose. Elles sont structurellement caractérisées  
par un arrangement spécial des groupes hydroxyle. Tous les  
hydroxyles secondaires sont situés sur une arête du noyau,  
tandis que tous les hydroxyles primaires sont placés sur l'autre  
15 arête de ce noyau. En conséquence, la surface extérieure du  
noyau est essentiellement hydrophile, ce qui a pour consé-  
quence que les cyclodextrines sont solubles dans l'eau. Par  
ailleurs, la surface interne des noyaux présente un caractère  
hydrophobe car, dans cette partie de la molécule, on ne trouve  
20 que des atomes d'hydrogène et des ponts oxygène glucosidiques.  
En conséquence, des molécules apolaires de forme et de dimen-  
sions appropriées pénètrent dans l'espace libre se trouvant à  
l'intérieur de la cyclodextrine pour former des complexes d'inclu-  
sion de la cyclodextrine, qui peuvent être isolés sous une forme  
25 microcristalline.

La formation de complexes d'inclusion améliore considérablement la stabilité physique et chimique des molécules hôtes et, dans de nombreux cas, on a observé qu'il en résultait aussi une augmentation de la solubilité.

- 5 Pour ce qui est de l' $\alpha$ -cyclodextrine, on trouve dans les publications, les effets suivants d'augmentation de la solubilité : Lautsch, Rauchut, Grimm et Broeser (Z. Naturforsch., 12.b, 307-314 (1957)) indiquent que la solubilité de l'acétylène dans une solution aqueuse d' $\alpha$ -cyclodextrine augmente jusqu'à 1,2  
10 fois sa valeur originale ; selon Cohen et Lach (J. Pharm. Sci., 52, 132-136 (1963)), la solubilité des acides hydroxybenzoïques et des parabènes augmente à 1,25 à 6 fois sa valeur originale ; Lach et Cohen (J. Pharm. Sci., 52, 137 (1963)) ont observé, dans le cas de 11 composés de structure différente, une augmentation  
15 de 1,1 à 3,4 fois de la solubilité dans une solution aqueuse d' $\alpha$ -cyclodextrine ; selon Lach et Chin (J. Pharm. Sci., 53, 69-73 (1964)), l'augmentation a été de 1,1 à 10 fois pour les acides benzoïques substitués ; Uekama, Hirayama, Matsuo et Koinuma (Chem. Lett., 1978, 703-706) ont indiqué que la solubilité  
20 du tolbutamide dans une solution d' $\alpha$ -cyclodextrine augmentait jusqu'au double de sa valeur initiale ; Uekama et Hirayama (Chem. Bull., 26, 1195-1200 (1978)) ont indiqué une augmentation de la solubilité à 2,8 fois sa valeur initiale pour la prostaglandine- $F_2$ -alpha tandis que, selon Yamada, Inaba et Ikeda (J. Pharm. Sci.,  
25 68, 1059 (1979)), l'utilisation d' $\alpha$ -cyclodextrine a permis d'obtenir dans le cas des esters méthyliques de la prostaglandine- $E_1$  une multiplication de la solubilité par 27,5.

- Il a aussi été mentionné que la  $\beta$ -cyclodextrine possédait des propriétés analogues. Par exemple, Lautsch, Bandel et Broeser  
30 (Z. Naturforsch., 11b, 282-291) ont multiplié la solubilité d'un colorant azoïque par 6 ; Cohen et Lack (J. Pharm. Sci., 52, 132-136 (1963)) ont pu multiplier la solubilité par 1,1 à 2 dans le cas des acides hydroxybenzoïques et des parabènes ; Lach et Cohen (J. Pharm. Sci., 52, 137 (1963)) ont indiqué une multipli-  
35 cation de la solubilité par 1,03 à 3,6 pour de nombreux composés

structuralement différents, en présence de  $\beta$ -cyclodextrine ; selon Lach et Chin (J. Pharm. Sci., 53, 924-927 (1964)) la solubilité de la benzocaïne a été multipliée par deux par rapport à sa valeur initiale ; Thakkar, Kuehn, Perrin et Wilham (J. Pharm. Sci., 61, 1841-1843 (1972)) ont indiqué une multiplication de la solubilité par 1,3 à 3,3 pour les barbitals ; Uekama, Matsuo, Hirayama, Yamaguchi, Imamura et Ichibagase (Chem. Pharm. Bull., 27, 398-402 (1972)) ont observé dans le cas de l'acétohexamide une multiplication de la solubilité par trois ; selon Uekama et Otagiri (Chem. Pharm. Bull., 23, 201-208 (1975)), la  $\beta$ -cyclodextrine a pu multiplier par 6,6 la solubilité de l'acide flufénamique ; selon Uekama, Hirayama, Matsuo et Koinuma (Chem. Lett., 1978, 703-706), on a pu multiplier par 2,75 la solubilité du tolbutamide dans une solution de  $\beta$ -cyclodextrine ; Frank et Cho (J. Pharm. Sci., 67, 1665-1668 (1978)) ont pu augmenter la solubilité de la prostaglandine- $E_2$  jusqu'à quatre fois sa valeur originale ; Uekama et Hirayama (Chem. Bull., 26, 1195-1200 (1978)) ont pu multiplier par 3,8 la solubilité de la prostaglandine- $F_2$ -alpha ; Uekama, Hirayama, Yamada, Inaba et Ikeda (J. Pharm. Sci., 68, 1059 (1979)) ont indiqué qu'il était possible de multiplier par 7,5 la solubilité, dans l'eau, des esters méthyliques de la prostaglandine- $E_1$  ; Pauli et Lach (J. Pharm. Sci., 54, 1745-1750 (1965)) ont multiplié de 1,05 à 4,2 la solubilité de sept acides carboxyliques aromatiques différents dans une solution aqueuse de  $\beta$ -cyclodextrine.

Parmi les stéroïdes, seuls ont fait l'objet d'essais la testostérone et l'acétate de cortisone (Lach et Pauli, J. Pharm. Sci., 55, 32-38 (1966)), et l'on a observé que la solubilité dans l'eau, en présence de  $\beta$ -cyclodextrine, était multipliée respectivement par 2,7 et 4,3.

On a observé d'une manière surprenante une augmentation de la solubilité de différents stéroïdes dans l'eau, dans le cadre d'essais portant sur l'effet de la  $\gamma$ -cyclodextrine. Dans des solutions de  $\gamma$ -cyclodextrine relativement diluées (plusieurs pourcentages), on a multiplié la solubilité de différents sté-

roïdes dans l'eau par environ 3 à 100, et généralement de 3,4 à 66.

On peut facilement préparer de cette manière des solutions injectables de stéroïdes. La liste ci-dessous présente les concentrations, à la saturation, de différents composés stéroïdes dans des solutions aqueuses de  $\gamma$ -cyclodextrine :

	Méthyltestostérone	7,5 mg/ml
	Spironolactone	3,0 mg/ml
	Hydrocortisones	5,0 mg/ml
10	Prednisolone	8,2 mg/ml
	Dexaméthasone	6,0 mg/ml
	Triamcinolone	14,6 mg/ml

Jusqu'à maintenant, ces composés ne pouvaient être appliqués que sous la forme de solutions organiques huileuses en injection intramusculaire, auquel cas il y avait toujours un risque de toxicité ; ou bien il fallait préparer leurs dérivés solubles dans l'eau. En préparant des complexes de ces composés stéroïdes et d'autres composés stéroïdes avec la  $\gamma$ -cyclodextrine, on peut obtenir sans difficulté des solutions aqueuses injectables.

Les complexes avec la  $\gamma$ -cyclodextrine présentent un autre avantage fondamental par rapport aux complexes d'inclusion obtenus avec l' $\alpha$  ou la  $\beta$ -cyclodextrine, <sup>savoir</sup> la décomposition enzymatique de l' $\alpha$  et de la  $\beta$ -cyclodextrine est très faible, de sorte qu'elles ont un effet néphrotoxique quand elles sont administrées par voie parentérale. En conséquence, il ne serait pas possible de préparer des compositions injectables à partir de complexes de stéroïdes avec l' $\alpha$  et la  $\beta$ -cyclodextrine, même si leur effet d'augmentation de la solubilité était satisfaisant. Par ailleurs, la  $\gamma$ -cyclodextrine présente une structure moléculaire tellement souple que sa vitesse de décomposition enzymatique est près de 100 fois plus élevée que celle de la  $\beta$ -cyclodextrine, de sorte que le noyau <sup>de</sup> cyclodextrine se désagrège rapidement dans l'organisme vivant et se métabolise exactement comme l'amidon ou les cyclodextrines linéaires qui sont les constituants essentiels de l'alimentation humaine. En conséquence, l'administration de

γ-cyclodextrines par voie parentérale élimine presque totalement le risque de toxicité.

De même, on peut augmenter efficacement l'absorption des stéroïdes administrés par voie orale ou locale grâce à la  
5 γ-cyclodextrine.

Les complexes d'inclusion des stéroïdes avec la γ-cyclodextrine possèdent un caractère hydrophile, ils s'humidifient immédiatement à l'eau, et les stéroïdes ne flottent pas sur la surface de l'eau. On atteint généralement la concentration de  
10 saturation en environ 10 fois moins de temps qu'en l'absence de γ-cyclodextrine, et la concentration à la saturation est de 10 à 100 fois plus élevée que celle des stéroïdes seuls.

L'invention concerne des complexes d'inclusion de stéroïdes peu solubles dans l'eau, avec la γ-cyclodextrine. Dans la présente  
15 description, on utilise l'expression "stéroïdes peu solubles dans l'eau" à propos de composés stéroïdes insolubles dans l'eau ou dont la solubilité dans l'eau est beaucoup trop faible pour les applications pratiques. Après avoir formé des complexes d'inclusion avec la γ-cyclodextrine, les stéroïdes peu solubles dans  
20 l'eau et possédant un caractère hydrophobe deviennent hydrophiles, ce qui permet d'augmenter d'un ou <sup>de</sup> deux ordres de grandeur tant la vitesse de dissolution que la concentration à la saturation ; il en résulte une amélioration des possibilités d'application biologique des composés.

25 On peut préparer de différentes manières les complexes d'inclusion avec la cyclodextrine. Par exemple, les cyclodextrines peuvent être pétries avec les composés à inclure, en présence d'une faible quantité d'eau ; ou bien encore, une solution organique des composés à complexer peut être secouée avec une solution aqueuse de cyclodextrine ; ou bien encore on peut préparer  
30 les complexes d'inclusion souhaités par coprécipitation à partir d'une solution homogène commune des deux constituants. Dans le cas des stéroïdes, on peut préparer des complexes de qualité satisfaisante, par ce dernier mode opératoire.

35 L'invention a aussi pour but de créer un procédé pour pré-

parer des complexes d'inclusion de stéroïdes peu solubles dans l'eau avec de la  $\gamma$ -cyclodextrine. Selon cette technique, on mélange à une solution aqueuse de  $\gamma$ -cyclodextrine, à une température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant utilisé, une solution des stéroïdes dans des alcanols ayant de 1 à 3 atomes de carbone, dans l'éther ou l'acétone, puis on refroidit le mélange et on isole le complexe stéroïde- $\gamma$ -cyclodextrine précipité.

Selon une forme de réalisation préférée du mode opératoire ci-dessus, on prépare une solution aqueuse de  $\gamma$ -cyclodextrine à une température de 50 à 70°C, on dissout le stéroïde dans un volume égal d'une solution d'éthanol à 96 % en volume, à la même température, et on mélange les deux solutions. Dans ces conditions, à 50 à 70°C, il se forme une solution homogène, que l'on refroidit ensuite à la température ambiante sous agitation vigoureuse pendant 3 heures. Un refroidissement déclenche la précipitation des cristaux du complexe d'inclusion. Pour terminer l'opération, on maintient le mélange à une température de 0°C pendant encore 12 heures. Le produit précipité est séparé par filtration, ou séparé de la liqueur-mère par centrifugation, ce après quoi on le sèche à 80°C sous la pression atmosphérique ou à 40°C sous vide.

On peut aussi préparer des solutions en mélangeant aux stéroïdes une solution aqueuse de  $\gamma$ -cyclodextrine à une <sup>Concentration</sup> de 1 à 10% en poids, de préférence de 3 à 5 % en poids. On prépare ainsi des solutions injectables. Ce procédé est lui aussi un objet de l'invention.

Les stéroïdes peuvent généralement être convertis d'une manière efficace en complexes d'inclusion avec la  $\gamma$ -cyclodextrine, grâce à l'utilisation de deux molécules ou plus, de  $\gamma$ -cyclodextrine pour une molécule de stéroïde. Si la proportion de stéroïde utilisée est plus élevée, il n'est inclus que partiellement dans les molécules de  $\gamma$ -cyclodextrine.

Pour récapituler, la conversion des stéroïdes en complexes avec la  $\gamma$ -cyclodextrine présente les avantages suivants :

a) On peut préparer des solutions aqueuses (injectables) présentant une concentration de stéroïdes considérablement plus élevée que dans l'état actuel de la technique.

5 b) La  $\gamma$ -cyclodextrine présente une métabolisation enzymatique de près de deux ordres de grandeur supérieure à l' $\alpha$ - ou la  $\beta$ -cyclodextrine, de sorte qu'elle peut être administrée par voie parentérale.

c) Les complexes d'inclusion de stéroïdes avec la  $\gamma$ -cyclodextrine s'humidifient rapidement et efficacement à l'eau ; leur  
10 vitesse de dissolution et, fréquemment même, leur concentration à la saturation, augmentent de plusieurs ordres de grandeur (on peut préparer des injections en ampoules de substances pulvérulentes), de sorte que, dans le cas des comprimés ou des pommades, on peut s'attendre à une absorption meilleure et plus rapide.

15 L'invention concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant les complexes d'inclusion de stéroïdes peu solubles dans l'eau avec la  $\gamma$ -cyclodextrine. Les compositions pharmaceutiques contiennent les complexes d'inclusion en association avec des supports classiques, des excipients et, facultativement,  
20 d'autres additifs classiques ; elles peuvent être préparées par des techniques généralement connues de préparation des formulations pharmaceutiques.

L'invention sera mieux comprise en regard des exemples ci-après, où les rapports donnés pour les complexes sont des  
25 rapports molaires et les pourcentages sont en poids, sauf mention contraire.

#### Exemple 1

Préparation de solutions aqueuses de stéroïdes.

On a secoué différents stéroïdes dans des solutions de  
30  $\gamma$ -cyclodextrine présentant différentes concentrations, à 25°C pendant 3 heures. Les stéroïdes ont toujours été employés en excès, c'est-à-dire qu'à la fin des expériences il restait dans la solution une certaine quantité du stéroïde solide. Après séparation de ce solide par filtration, on a déterminé la quan-  
35 tité de stéroïde dissoute. Comme on le voit sur les Tableaux



I-VII, la solubilité ne présente pas une augmentation monotone en fonction de la concentration de la  $\gamma$ -cyclodextrine, mais on peut observer un maximum plus ou moins marqué. Selon le stéroïde considéré, l'on a une gamme de concentrations de  $\gamma$ -cyclodextrines plus ou moins large, dans laquelle l'augmentation de solubilité est maximale. Si l'on dépasse cet intervalle optimale, la solubilité du stéroïde commence à diminuer, tout en restant considérablement supérieure à ce qu'elle serait en l'absence de  $\gamma$ -cyclodextrine.

10 Les Tableaux I-VII illustrent la relation existant entre la solubilité des différents stéroïdes dans l'eau et la concentration de la  $\gamma$ -cyclodextrine.

Il ressort des données présentées sur les Tableaux I-VII que l'on peut atteindre une solubilité maximale dans l'eau avec une solution de  $\gamma$ -cyclodextrine à 3 à 5 %. Pour comparer l'augmentation de la solubilité des différents stéroïdes, on a secoué les composés considérés dans une solution de  $\gamma$ -cyclodextrine à 10 % (c'est-à-dire  $7,51 \times 10^{-2}$  mol/l) à 25°C pendant 3 heures, ce après quoi on a déterminé la quantité des stéroïdes dissous. Les résultats sont présentés sur le Tableau VIII.

TABLEAU I  
Solubilité de la méthyltestostérone en fonction de la concentration  
de la  $\gamma$ -cyclodextrine

Concentration de la $\gamma$ -cyclodextrine g	Méthyltestostérone dissoute mg/ml	S/S <sub>0</sub>
0	$\beta_0 = 0,070$	1
1,58	0,0093	$2,35 \times 10^{-4}$ / $1,06 \times 10^{-2}$ 45,7
3,16	0,0186	5,3 / $1,75 \times 10^{-2}$ 75,7
4,74	0,0279	7,5 / $2,48 \times 10^{-2}$ 107,1
6,32	0,0372	6,3 / $2,08 \times 10^{-2}$ 90,0
7,9	0,0465	5,6 / $1,85 \times 10^{-2}$ 80,0
9,48	0,0558	3,75 / $1,24 \times 10^{-2}$ 53,6
11,06	0,0651	2,95 / $9,69 \times 10^{-3}$ 82,1
12,64	0,0744	1,00 / $3,31 \times 10^{-3}$ 14,3
14,22	0,0837	0,95 / $3,14 \times 10^{-3}$ 13,6
15,8	0,0930	0,80 / $2,65 \times 10^{-3}$ 11,4

TABLEAU II  
Solubilité de la spironolactone en fonction de la concentration  
de la  $\gamma$ -cyclodextrine

Concentration de la $\gamma$ -cyclodextrine g	mol/l	Spironolactone dissoute mg/ml	mol/l	S/S <sub>0</sub>
0	0	/S <sub>0</sub> =0,06	1,44x10 <sup>-4</sup> /	1
1,6	0,0104	1,342	3,23x10 <sup>-3</sup>	22,4
3,2	0,0208	2,288	5,5 x10 <sup>-3</sup>	38,1
4,8	0,0312	2,816	6,77x10 <sup>-3</sup>	46,9
6,4	0,0416	2,992	7,19x10 <sup>-3</sup>	49,9
8,0	0,0520	2,99	7,19x10 <sup>-3</sup>	49,9
9,6	0,0624	2,73	6,59x10 <sup>-3</sup>	45,5
11,2	0,0728	2,66	6,40x10 <sup>-3</sup>	44,4
12,8	0,0832	2,62	6,29x10 <sup>-3</sup>	43,6
14,4	0,0936	2,82	6,77x10 <sup>-3</sup>	46,9
16,0	0,104	2,00	4,81x10 <sup>-3</sup>	33,4

TABLEAU III  
Solubilité du triacétate de pregnènetriolone (prolac) en fonction  
de la concentration de la  $\gamma$ -cyclodextrine

Concentration de la $\gamma$ -cyclodextrine %	Prolac dissous mg/ml	mol/l	S/S <sub>0</sub>
0	0	$2,1 \times 10^{-5}$ /	1
0,5	0,00295	$7,59 \times 10^{-5}$	3,6
1,0	0,0059	$9,92 \times 10^{-5}$	4,7
2,0	0,0118	$1,29 \times 10^{-4}$	6,1
5,0	0,0295	$3,25 \times 10^{-4}$	15,4
10,0	0,0590	$4,79 \times 10^{-4}$	22,7
15,0	0,0885	$6,14 \times 10^{-4}$	29,1
20,0	0,1180	$5,9 \times 10^{-4}$	28,0

TABLEAU IV

Solubilité de l'hydrocortisone en fonction de la concentration de la  $\gamma$ -cyclodextrine

Concentration de le $\gamma$ -cyclodextrine		Hydrocortisone dissoute		S/S <sub>0</sub>
g	mol/l	mg/ml	mol/l	
0	0	/S <sub>0</sub> =0,36	9,9x10 <sup>-4</sup> /	1
1,59	9,38x10 <sup>-3</sup>	3,25	8,97x10 <sup>-3</sup>	9,06
3,18	1,88x10 <sup>-2</sup>	5,14	1,42x10 <sup>-2</sup>	14,34
4,77	2,81x10 <sup>-2</sup>	4,78	1,32x10 <sup>-2</sup>	13,33
6,36	3,75x10 <sup>-2</sup>	3,65	1,01x10 <sup>-2</sup>	10,20
7,95	4,70x10 <sup>-2</sup>	3,30	9,10x10 <sup>-3</sup>	9,19
9,54	5,63x10 <sup>-2</sup>	4,00	1,1 x10 <sup>-2</sup>	11,11
11,13	6,57x10 <sup>-2</sup>	3,20	1,16x10 <sup>-2</sup>	11,72
12,72	7,51x10 <sup>-2</sup>	3,20	8,83x10 <sup>-3</sup>	8,92
14,31	8,45x10 <sup>-2</sup>	2,22	6,12x10 <sup>-3</sup>	6,18
15,9	9,38x10 <sup>-2</sup>	2,00	5,52x10 <sup>-3</sup>	5,59

TABLEAU V  
Solubilité de la prednisolone en fonction de la concentration  
de la  $\gamma$ -cyclodextrine

Concentration de la $\gamma$ -cyclodextrine %	mol/l	Prednisolone dissoute mg/m	mol/l	s/s <sub>0</sub>
0	0	$k_s = 0,610$	$1,7 \times 10^{-3}$	1
1,29	$9,95 \times 10^{-3}$	3,18	$8,82 \times 10^{-3}$	5,19
2,57	$1,98 \times 10^{-2}$	5,54	$1,54 \times 10^{-2}$	9,06
3,86	$2,98 \times 10^{-2}$	8,23	$2,28 \times 10^{-2}$	13,41
5,15	$3,97 \times 10^{-2}$	5,62	$1,56 \times 10^{-2}$	9,18
6,43	$4,96 \times 10^{-2}$	5,33	$1,48 \times 10^{-2}$	8,71
7,72	$5,96 \times 10^{-2}$	5,38	$1,49 \times 10^{-2}$	8,76
9,00	$6,94 \times 10^{-2}$	4,81	$1,34 \times 10^{-2}$	7,88
10,30	$7,95 \times 10^{-2}$	4,45	$1,23 \times 10^{-2}$	7,24
11,58	$8,94 \times 10^{-2}$	4,22	$1,17 \times 10^{-2}$	6,88
12,9	$9,95 \times 10^{-2}$	4,02	$1,11 \times 10^{-2}$	6,53

TABLEAU VI  
Solubilité de la dexaméthasone en fonction de la concentration de la  
 $\gamma$ -cyclodextrine

Concentration de la $\gamma$ -cyclodextrine %	mol/l	Dexaméthasone mg/ml	dissoute mol/l	S/S <sub>0</sub>
0	0	S <sub>0</sub> = 0,11	$3,43 \times 10^{-4}$	1
1,275	$9,84 \times 10^{-3}$	2,88	$7,33 \times 10^{-3}$	26,2
2,55	$1,97 \times 10^{-2}$	4,97	$1,27 \times 10^{-2}$	45,2
3,825	$2,95 \times 10^{-2}$	5,99	$1,52 \times 10^{-2}$	54,5
6,375	$4,92 \times 10^{-2}$	4,91	$1,25 \times 10^{-2}$	44,6
7,65	$5,90 \times 10^{-2}$	4,40	$1,12 \times 10^{-2}$	40,0
8,925	$6,89 \times 10^{-2}$	5,46	$1,39 \times 10^{-2}$	49,6
10,20	$7,87 \times 10^{-2}$	6,40	$1,63 \times 10^{-2}$	58,2
11,475	$8,85 \times 10^{-2}$	6,05	$1,54 \times 10^{-2}$	55,0
12,75	$9,84 \times 10^{-2}$	5,06	$1,29 \times 10^{-2}$	46,0

TABEAU VII  
Solubilité de la triamcinolone-base en fonction de la concentration  
de la  $\gamma$ -cyclodextrine

Concentration de la $\gamma$ -cyclodextrine		Triamcinolone-base dissoute		S/S <sub>0</sub>
g	mol/l	mg/ml	mol/l	
0	0	/S <sub>0</sub> = 0,21		1
1,32	$1,02 \times 10^{-2}$	3,05	$4,8 \times 10^{-4}$	14,5
2,65	$2,04 \times 10^{-2}$	5,56	$7 \times 10^{-3}$	26,5
3,97	$3,06 \times 10^{-2}$	8,25	$1,28 \times 10^{-2}$	39,3
5,30	$4,08 \times 10^{-2}$	10,25	$1,90 \times 10^{-2}$	48,8
6,62	$5,10 \times 10^{-2}$	12,44	$2,36 \times 10^{-2}$	59,2
7,94	$6,12 \times 10^{-2}$	13,44	$2,86 \times 10^{-2}$	64,0
9,27	$7,14 \times 10^{-2}$	13,50	$3,09 \times 10^{-2}$	64,3
10,59	$8,16 \times 10^{-2}$	13,69	$3,11 \times 10^{-2}$	65,2
11,91	$9,18 \times 10^{-2}$	14,63	$3,15 \times 10^{-2}$	69,7
13,23	$1,02 \times 10^{-1}$	12,06	$3,37 \times 10^{-2}$	57,4
			$2,78 \times 10^{-2}$	



TABLEAU VIII

Solubilité de différents stéroïdes dans une solution aqueuse à 10 %  
de  $\gamma$ -cyclohextrine

	Dans l'eau distillée		Dans une solution de $\gamma$ -cyclohextrine		S/S <sub>0</sub>
	mg/ml	mol/l	mg/ml	mol/l	
Spironolactone	0,06	$1,44 \times 10^{-4}$	2,7	$6,5 \times 10^{-3}$	45
Nortestérone	0,31	$1,13 \times 10^{-3}$	1,06	$3,87 \times 10^{-3}$	3,4
Méthyltestostérone	0,07	$2,35 \times 10^{-4}$	1,4	$4,6 \times 10^{-3}$	19,7
Androstène-4 dione-3,17	0,08	$2,86 \times 10^{-4}$	0,63	$2,2 \times 10^{-3}$	7,6
Progestérone	0,016	$5,1 \times 10^{-5}$	0,095	$3,0 \times 10^{-4}$	5,9
Substance S de Reichstein	0,06	$1,7 \times 10^{-4}$	2,01	$5,8 \times 10^{-3}$	33,5
17-acétate de la substance S de Reichstein	0,11	$2,9 \times 10^{-4}$	2,4	$6,2 \times 10^{-3}$	21,5
16- $\alpha$ -méthyl (substance S de Reichstein)	0,011	$3,1 \times 10^{-5}$	0,73	$2 \times 10^{-3}$	66,3
Hydrocortisone	0,36	$9,9 \times 10^{-4}$	4,3	$1,2 \times 10^{-2}$	11,9
Monac	0,008	$2,0 \times 10^{-5}$	0,23	$6,1 \times 10^{-4}$	28,8
Prolac	0,01	$2,1 \times 10^{-5}$	0,25	$5,3 \times 10^{-4}$	25,0
Oestrone	0,03	$1,1 \times 10^{-4}$	0,355	$1,31 \times 10^{-3}$	11,8
Méthyl-sécodione	0,057	$1,9 \times 10^{-4}$	0,2	$6,6 \times 10^{-4}$	3,5
Dexaméthasone	0,11	$3,43 \times 10^{-4}$	6,0	$1,53 \times 10^{-2}$	54,5
Prednisolone	0,61	$1,7 \times 10^{-3}$	4,6	$1,28 \times 10^{-2}$	7,54
Triamcinolone-base	0,21	$4,8 \times 10^{-4}$	13,6	$3,13 \times 10^{-2}$	64,8

Exemple 2

Préparation du complexe spironolactone- $\gamma$ -cyclodextrine (rapport molaire 1:2).

On dissout dans 4 ml d'eau à 60°C, 1531 mg ( $1,03 \times 10^{-3}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine contenant en tout 15 % de cristaux et d'eau incluse. On dissout séparément, dans 4 ml d'éthanol à 96 % à 60°C, 213 mg ( $5,1 \times 10^{-4}$  mol) de spironolactone. Les deux solutions sont lentement mélangées sous agitation continue. On observe rapidement la précipitation du complexe cristallin. On refroidit le mélange à la température ambiante sous agitation vigoureuse pendant 3 heures, puis on le maintient à environ 0°C pendant 12 heures. On sépare le produit cristallin par filtration et on le sèche pour obtenir 1476 mg du complexe cité ci-dessus, contenant 12 % de spironolactone.

Il ressort de mesures thermoanalytiques que le produit est un complexe d'inclusion. Ce fait est aussi prouvé par les examens par diffraction aux rayons X, car, sur un diffractogramme du produit, on observe des pics intenses de réflexion pour un angle de  $2\theta$ , ce qui est complètement différent des résultats obtenus avec un mélange physique.

Préparation d'un complexe ayant un rapport molaire de 1:3. On dissout dans 4 ml d'eau à 60°C, 1539 mg ( $1,03 \times 10^{-3}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine contenant 15 % d'humidité. On dissout séparément, dans 4 ml d'éthanol à 96 %, à 60°C, 140 mg ( $3,34 \times 10^{-4}$  mol) de spironolactone. On mélange les deux solutions comme il est décrit ci-dessus, on agite, on refroidit et on filtre, pour obtenir 1342 mg d'un complexe contenant 8,25 % de spironolactone. Les mesures thermoanalytiques indiquent que le produit est un complexe d'inclusion. On isole sous la forme d'un complexe environ 79,3 % du stéroïde ajouté au mélange réactionnel. Un complexe ayant un rapport molaire de 1:3 devrait en théorie contenir 9,7 % de spironolactone.

Tentative de préparer un complexe présentant un rapport molaire de 1:1.

On dissout dans 5 ml d'eau à 60°C, 660 mg ( $4,43 \times 10^{-4}$  mol)

de  $\gamma$ -cyclodextrine présentant une humidité de 15 %. On dissout séparément, dans 5 ml d'éthanol à 96 %, à la température de 60°C, 200 mg ( $4,8 \times 10^{-4}$  mol) de spironolactone. On mélange les deux solutions comme il est décrit ci-dessus, on agite, on filtre et  
5 on sèche pour obtenir 643,2 mg d'un produit contenant 22,7 % de spironolactone. Un complexe 1:1 devrait en théorie contenir 24,3 % de spironolactone. Le produit solide ne contient que 69 % du stéroïde ajouté au mélange réactionnel et des mesures thermo-analytiques montrent qu'une quantité importante du spirono-  
10 lactone est présente sous la forme d'un mélange physique simple, c'est-à-dire sous une forme non-complexée.

Préparation d'un complexe 1:2 spironolactone- $\gamma$ -cyclodextrine par pétrissage dans un milieu éthanolique à 50 %.

On pétrit énergiquement avec 2 ml d'éthanol à 50 %, 1486 mg  
15 ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine ayant une humidité de 15 % et 203 mg ( $4,9 \times 10^{-4}$  mol) de spironolactone. Au cours de cette opération, les pertes à l'évaporation sont compensées par addition de 1 ml d'éthanol à 50 %. Le produit est séché dans un dessiccateur à 60°C. On obtient un complexe homogène contenant 13,55 %  
20 du principe actif (théorique : 13,85 %). La perte de matière est minimale.

Pour prouver la formation de complexes d'inclusion à la cyclodextrine, on peut généralement utiliser les méthodes d'analyse thermique avec de bons résultats. Cependant, dans le  
25 cas des stéroïdes, ces méthodes ont une application limitée, car la décomposition des stéroïdes et de la  $\gamma$ -cyclodextrine s'effectue souvent dans le même intervalle de températures. Dans le cas de la spironolactone, on peut aussi vérifier la formation du complexe par analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance, car  
30 si l'on est en présence d'un mélange physique, on observe à 203°C un pic endothermique, caractéristique de la spironolactone, ce pic étant inexistant s'il y a formation d'un complexe.

Dans le cas des complexes préparés selon un rapport molaire 1:2 et 1:3, on peut établir qu'il n'y a pas de spironolactone  
35 libre présente ; cependant, ces expériences, à elles seules, sont

insuffisantes pour déterminer si, dans les complexes préparés avec un rapport molaire de 1:3, il y a de la cyclodextrine libre ou bien s'il se forme un complexe présentant une structure cristalline différente.

- 5 On accélère considérablement la dissolution des stéroïdes par la formation de complexes, comme le montrent les expériences suivantes.

- Pour comparer la vitesse dynamique de dissolution de la spironolactone et d'un complexe 1:2 de spironolactone- $\gamma$ -cyclodextrine, on a ajouté 6 mg de spironolactone et 18,6 mg du complexe  $\gamma$ -cyclodextrine à 50 ml d'eau distillée à une température constante de 25,0°C. Le complexe  $\gamma$ -cyclodextrine contenait 12 % de principe actif. Sous agitation continue, on a prélevé des échantillons, on les a filtrés et on a déterminé la concentration de la spironolactone dissoute par des mesures en photométrie UV. Au cours des expériences, on a ajouté le stéroïde libre au système en une quantité dépassant le seuil de solubilité dans l'eau, tandis que l'on a sélectionné la quantité du complexe pour faire en sorte que, lors de la dissolution totale du principe actif dissous, la concentration soit égale à la limite de dissolution déterminée pour le stéroïde libre. Les résultats sont présentés sur le Tableau IX.
- 10
- 15
- 20

TABLEAU IX

Vitesse de dissolution de la spironolactone libre et du complexe spironolactone- $\gamma$ -cyclodextrine à 25°C.

5	Temps (min)	Concentration de la spironolactone dissoute ( $\mu\text{g/ml}$ )	
		Spironolactone	Complexe
	1	8	30
	3	14	43)
	5	20	43)
10	10	30	44
	15	35	43
	20	39	44
	30	42)	44
15	60	44)	43

Limite atteinte  
au bout de  
3 min

Valeur atteinte  
au bout de 30-60  
minutes

### Exemple 3

Préparation du complexe prednisolone- $\gamma$ -cyclodextrine (rapport molaire 1:2).

- 20 On dissout dans 5 ml d'eau distillée à 60°C, 1550 mg ( $1,02 \times 10^{-3}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine contenant 15 % d'humidité. On mélange la solution à 185 mg ( $5,1 \times 10^{-4}$  mol) de prednisolone dans 5 ml d'éthanol à 96 % à 60°C. On refroidit lentement le mélange sous agitation continue. Pour achever la cristallisation, le mélange
- 25 est maintenu au réfrigérateur pendant 12 heures. Le produit est séparé par filtration et séché dans un dessiccateur à 80°C. On obtient 1366 mg d'un complexe contenant 11,2 % de principe actif (concentration calculée du principe actif pour un complexe 1:2 : 12,2 %). 82,7 % de la prednisolone présente dans le mélange
- 30 réactionnel sont inclus dans le complexe.

- Le spectre thermogravimétrique différentiel du produit ne montre qu'un petit pic à 278°C (c'est-à-dire que la perte de matière est faible), tandis que le spectre correspondant à un mélange physique ayant la même concentration en principe
- 35 actif présente un pic élevé à la même température, indiquant

la décomposition du stéroïde. On peut tirer les mêmes conclusions des courbes d'une analyse d'évolution thermique. A partir du complexe, il ne se dégage à 285°C qu'une faible quantité du produit de décomposition, tandis que l'on peut observer à 285°C, sur cette

5 courbe, un pic élevé dans le cas d'un mélange mécanique. La courbe d'analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance correspondant au mélange physique indique un pic exothermique élevé à 243°C, que l'on peut expliquer par l'oxydation de la prednisolone. Sur la courbe d'analyse calorimétrique diffé-

10 rentielle à compensation de puissance portant sur le complexe, l'on n'observe à cette même température qu'un faible effet. Le caractère complexe du produit cristallin a aussi été confirmé par les mesures de diffraction aux rayons X.

On a déterminé comme décrit dans l'Exemple 2, la vitesse de

15 dissolution de 30 mg de prednisolone et de 188 mg d'un complexe de la prednisolone avec la  $\gamma$ -cyclodextrine contenant 11,2 % de principe actif (rapport molaire 1:2). Les résultats sont présentés sur le Tableau X.

TABLEAU X

20 Vitesse de dissolution de la prednisolone et du complexe prednisolone- $\gamma$ -cyclodextrine à 25°C.

Temps (min)	Concentration de la prednisolone dissoute ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Prednisolone	Complexe
1	39	350
25 3	130	400
5	170	413
10	260	410
15	300	407
30	340	414
30 60	380	410
90	417	414

Valeur atteinte au  
bout de 3-5 minutes

Limite atteinte au  
bout de 90 minutes

Exemple 4

Préparation d'un complexe 1:2 de dexaméthasone avec la  $\gamma$ -cyclodextrine.

On a suivi le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3 pour  
5 préparer à partir de 1496 mg ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine  
contenant 15 % d'humidité et de 196 mg ( $4,9 \times 10^{-4}$  mol) de  
dexaméthasone 1388 mg d'un complexe d'inclusion contenant 10,6 %  
de principe actif (valeur calculée pour un complexe 1:2 : 13,1 %).  
Rendement de dexaméthasone : 75 %.

10 On peut aussi préparer un complexe 1:2 de dexaméthasone- $\gamma$ -  
cyclodextrine par lyophilisation. On dissout dans 40 ml d'une  
solution d'éthanol à 50 %, à la température ambiante, 104 mg  
( $2,65 \times 10^{-4}$  mol) de dexaméthasone et 912 mg ( $6,1 \times 10^{-4}$  mol) de  
15  $\gamma$ -cyclodextrine (humidité 13,6 %). La solution trouble est fil-  
trée à travers un filtre de verre puis lyophilisée. Le produit  
contient 11,5 % du principe actif. Rendement : pour ainsi dire  
100 %. Quand on chauffe à 250 à 290°C, on élimine du produit une  
quantité de substance organique considérablement plus faible  
que d'un mélange physique ayant la même concentration du  
20 principe actif ou de la dexaméthasone pure. On peut en conclure  
que la plus grande partie de la dexaméthasone est présente sous  
la forme d'un complexe.

On a étudié, comme il est décrit dans l'Exemple 2, la vitesse  
de dissolution de 7,6 mg de dexaméthasone, de 47,3 mg d'un  
25 complexe contenant 10,6 % de principe actif et de 43,3 mg d'un  
complexe lyophilisé contenant 11,5 % de principe actif. Les  
résultats sont présentés sur le Tableau XI.

TABLEAU XI

Vitesse de dissolution de la dexaméthasone libre et d'un complexe dexaméthasone- $\gamma$ -cyclodextrine dans l'eau à 25°C

5	Temps (min)	Concentration de dexaméthasone dissoute ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Dexaméthasone	Complexe	Complexe lyophilisé
	1	21	107	103
	3	44	111	100
	5	52	105	105
10	10	83	108	103
	20	85	106	106
	30	95	105	103
	45	99	109	104
	90	104	103	105
15				

Exemple 5

Préparation d'un complexe 1:2 de méthyltestostérone avec la  $\gamma$ -cyclodextrine.

20 On a utilisé le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3 pour obtenir, en partant de 1497 mg ( $10^{-3}$  mol) de méthyltestostérone 1270 mg d'un complexe contenant 10,1 % de principe actif (valeur calculée 10,45 %). Rendement calculé pour la méthyltestostérone : 81 %.

25 On a étudié, comme il est décrit dans l'Exemple 2, la vitesse de dissolution de 7 mg de méthyltestostérone et de 35,2 mg d'un complexe contenant 10,1 % de principe actif. Les résultats sont présentés sur le Tableau XII.



TABLEAU XII

Vitesse de dissolution, dans l'eau à 25°C, de la méthyltestostérone libre et du complexe méthyltestostérone- $\gamma$ -cyclodextrine.

5	Temps	Concentration de la méthyltestostérone dissoute (µg/ml)		
		Méthyltestostérone	Complexe	
10	1	9	52	} Limite atteinte au bout de 3 minutes
	3	15	70	
	5	20	68	
	10	25	72	
	20	40	71	
	30	51	72	
	45	65	69	} Limite atteinte au bout de 60 minutes
15	60	71	71	

Exemple 6

Préparation d'un complexe 1:2 d'hydrocortisone et de  $\gamma$ -cyclodextrine.

- 20 On a repris le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3 pour préparer à partir de 1514 mg ( $1,01 \times 10^{-3}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine contenant 13,6 % d'humidité et de 185 mg ( $5,1 \times 10^{-4}$  mol) d'hydrocortisone 1311 mg d'un complexe contenant 11,8 % de principe actif (valeur calculée 12,3 %). Rendement calculé pour
- 25 l'hydrocortisone : 83,7 %.

On a déterminé, comme il est décrit dans l'Exemple 2, la vitesse de dissolution de 28 mg d'hydrocortisone et de 151,1 mg d'un complexe contenant 11,8 % de principe actif. Les résultats sont présentés sur le Tableau XIII.

TABLEAU XIII

Vitesse de dissolution, dans l'eau à 25°C, de l'hydrocortisone libre et d'un complexe hydrocortisone- $\gamma$ -cyclodextrine.

5	Temps (min)	Concentration d'hydrocortisone dissoute ( $\mu\text{g/ml}$ )	
		Hydrocortisone	Complexe
	1	33	304
	3	80	352
	5	123	359
10	10	197	360
	20	264	355
	30	305	358
	45	331	354
15	60	357	359

On a aussi vérifié la formation des complexes par une, méthode qualitative simple. On a rempli des verres de 100 ml avec 50-50 ml d'eau distillée et on les a placés sur du papier noir. On a répandu sur la surface de l'eau/ 3 mg de stéroïde, 30 mg d'un complexe stéroïde- $\gamma$ -cyclodextrine et un mélange physique ayant la même concentration de principe actif. Le stéroïde libre flotte sur la surface de l'eau, ce qui montre son caractère hydrophobe, et reste à la surface sous la forme d'une couche blanche, même après forte agitation. Le mélange physique présente essentiellement les mêmes caractéristiques que le stéroïde libre. Le complexe étudié tombe au fond du verre en environ 3 à 5 secondes et s'y désintègre, ou bien la désintégration s'effectue déjà à la surface de l'eau. On peut accélérer et achever la dissolution par un léger mouvement du verre. La différence significative a été observée dans le cas de chacun des complexes préparés selon les Exemples 2 à 11.

#### Exemple 7

Préparation d'un complexe 1:2 de progestérone et de  $\gamma$ -cyclodextrine.

On a repris le mode opératoire décrit dans l'Exemple 7 pour obtenir à partir de 1532 mg ( $102 \times 10^{-3}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine et de 158 mg ( $5,04 \times 10^{-4}$  mol) de progestérone, 1220 mg d'un complexe contenant 10,2 % de principe actif (valeur calculée 10,82 %). Rendement calculé pour la progestérone : 78,7 %.

#### Exemple 8

Préparation d'un complexe 1:2 de nortestostérone et de  $\gamma$ -cyclodextrine.

On a repris le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3 pour obtenir à partir de 1493 mg ( $9,95 \times 10^{-4}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine contenant 13,6 % d'humidité et de 136 mg ( $4,95 \times 10^{-4}$  mol) de nortestostérone, 1307 mg d'un complexe contenant 9,2 % de principe actif (valeur calculée 9,57 %). Rendement calculé pour la nortestostérone : 88,4 %.

#### Exemple 9

Préparation d'un complexe 1:2 d'oestrone et de  $\gamma$ -cyclodextrine.

On a repris le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3 pour obtenir à partir de 1504 mg ( $10^{-3}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine contenant 13,6 % d'humidité et de 130 mg ( $4,8 \times 10^{-4}$  mol) d'oestrone, 1190 mg d'un complexe contenant 9,25 % de principe actif (valeur calculée 9,45 %). Rendement calculé pour l'oestrone : 84,7 %.

#### Exemple 10

Préparation d'un complexe 1:2 de triamcinolone-base et de  $\gamma$ -cyclodextrine.

On a repris le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3 pour obtenir à partir de 1498 mg ( $9,97 \times 10^{-4}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine ayant une humidité de 13,6 % et de 213 mg ( $4,9 \times 10^{-4}$  mol) de triamcinolone-base, 1247 mg d'un complexe contenant 13,9 % de principe actif (valeur calculée 14,39 %). Rendement calculé pour la triamcinolone-base : 81,4 %.

#### Exemple 11

Préparation d'un complexe 1:2 de triacétate de pregnènetriolone.

On a repris le mode opératoire décrit dans l'Exemple 3 mais

en utilisant 8 ml d'eau distillée et 8 ml d'éthanol à 96 % pour obtenir à partir de 1520 mg ( $1,01 \times 10^{-3}$  mol) de  $\gamma$ -cyclodextrine et de 232 mg ( $4,9 \times 10^{-4}$  mol) de triacétate de prégénetriolone, 1173 mg d'un complexe contenant 15,1 % de principe actif (valeur calculée 15,46 %). Rendement calculé pour le stéroïde : 76,3 %.

#### Exemple 12

Comparaison de l'effet de l' $\alpha$ -cyclodextrine et de la  $\gamma$ -cyclodextrine sur la solubilité des stéroïdes dans l'eau.

On a introduit dans des solutions aqueuses d' $\alpha$ - et  $\gamma$ -cyclodextrine de même concentration ( $7,5 \times 10^{-2}$  mol/l), de grands excès de solides. Dès que l'on a atteint l'équilibre de dissolution, on a déterminé la concentration totale des stéroïdes dans la phase en solution. Comme il n'est pas possible de préparer ces solutions concentrées (à 10 %) à partir de  $\beta$ -cyclodextrine, il n'a pas été possible de donner des résultats comparatifs pour la  $\beta$ -cyclodextrine.

On a observé que l'effet d'augmentation de la solubilité présenté par la  $\gamma$ -cyclodextrine était considérablement plus élevé que celui de l' $\alpha$ -cyclodextrine. Les résultats sont présentés sur le Tableau XIV.

TABLEAU XIV

Stéroïde	S O L U B I L I T É				
	eau mg/ml/ S <sub>O</sub>	α-CD solv. mg/ml / S <sub>α</sub>	$7,5 \times 10^{-2}$ S <sub>α</sub> /S <sub>O</sub>	moles γ-CD solv. mg/ml / S <sub>γ</sub>	S <sub>γ</sub> /S <sub>O</sub>
Méthyltestostérone	0,071	0,430	6,06	1,400	19,7
Substance S de Reichstein	0,060	0,675	11,2	2,010	33,5
17-acétate de la substance S de Reichstein	0,111	0,930	8,4	2,400	21,5
16-α-méthyl (substance S de Reichstein)	0,011	0,330	30	0,730	66,3
Monac	0,008	0,076	9,5	0,230	28,8
Prolac	0,010	0,080	8	0,250	25,0
Oestrone	0,030	0,065	2,2	0,355	11,8
Méthylsécodione	0,057	0,114	2,0	0,200	3,5

Exemple 13

Etude comparative de la solubilité des complexes des mêmes stéroïdes avec différentes cyclodextrines.

On a préparé, en suivant les méthodes classiques décrites  
5 ci-dessus, les complexes de progestérone, de méthyltestostérone  
et d'acétonide de triamcinolone avec l' $\alpha$ , la  $\beta$  et la  $\gamma$ -cyclo-  
dextrine. Les complexes, qui ont précipité au refroidissement à  
partir d'une solution éthanolique chaude homogène à 50 % ont  
été séparés par filtration, séchés, puis on a déterminé la  
10 concentration et la composition des principes actifs. On a étu-  
dié la solubilité des complexes dans l'eau distillée à 37°C  
(Tableau XV).

On a obtenu une dissolution à l'équilibre au bout d'environ  
2 à 5 minutes. On a utilisé pour cet essai des échantillons  
15 contenant 10 mg du principe actif par ml. Les résultats montrent  
que, dans le cas des trois stéroïdes, les complexes de  $\gamma$ -cyclo-  
dextrine présentaient la solubilité la plus élevée.

TABLEAU XV

Stéroïde	Solubilité des stéroïdes à 37°C, mg/ml	Complexe	Complexe		
			$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Progestérone	0,025	Teneur en P.A.	14,9 %	10,62 %	12,2 %
		Stoechiométrie	1:1,58	1:2,08	1:1,51
		Solubilité mg P.A./ml	0,08	0,051	0,473
Méthyltestostérone	0,074	Teneur en P.A.	12,8 %	9,42 %	7,8 %
		Stoechiométrie	1:2,32	1:2,25	1:2,28
		Solubilité mg P.A./ml	0,197	0,129	1,16
Acétonide de triamcinolone	0,034	Teneur en P.A.	19,46 %	13,93 %	10,76 %
		Stoechiométrie	1:1,64	1:2,10	1:2,26
		Solubilité mg P.A./ml	0,156	0,962	4,174

P.A. : produit actif

Exemple 14

Utilisation de complexes d'inclusion de stéroïdes avec la  $\gamma$ -cyclodextrine dans des compositions pharmaceutiques.

- On peut convertir les complexes d'inclusion stéroïde- $\gamma$ -cyclodextrine, selon l'invention, en compositions pharmaceutiques, par les procédés classiques de préparation des produits pharmaceutiques. On présente ci-après la préparation de certains comprimés, pommades et injections.

Comprimés de spironolactone à 25 mg

Composition pour un comprimé :

- 10 200 mg de complexe spironolactone- $\gamma$ -cyclodextrine  
60 mg de lactose  
29 mg de fécule de pomme de terre  
9 mg de talc  
2 mg de stéarate de magnésium

- 15 La quantité du complexe spironolactone- $\gamma$ -cyclodextrine se rapporte à une teneur en spironolactone de 12,5 %. Poids total d'un comprimé : 300 mg.

Les comprimés sont préparés par la technique classique de granulation à sec.

- 20 Comprimés d'hydrocortisone à 10 mg

Composition pour un comprimé :

- 85 mg du complexe hydrocortisone- $\gamma$ -cyclodextrine  
20 mg de carboxyméthyl-amidon  
135 mg de cellulose microcristalline  
25 3 mg d'acide stéarique  
7 mg de talc

La quantité du complexe hydrocortisone- $\gamma$ -cyclodextrine se rapporte à une teneur en hydrocortisone de 11,8 %. Poids total d'un comprimé : 250 mg.

- 30 Comprimés d'oestrone à 1,5 mg

Composition, pour un comprimé :

- 16 mg de complexe oestrone- $\gamma$ -cyclodextrine  
120 mg de cellulose microcristalline  
34 mg d'amidon  
35 3 mg d'acide stéarique



2 mg d'acide silicique colloïdal

5 mg du copolymère vinylpyrrolidine-acétate de vinyle.

La quantité du complexe oestrone- $\gamma$ -cyclodextrine se rapporte à une teneur en oestrone de 9,3 %.

5 Poids total d'un comprimé : 180 mg.

Les comprimés sont préparés selon un procédé classique, par compression directe.

Comprimés de prednisolone à 5 mg

Composition, pour un comprimé :

10 45 mg du complexe prednisolone- $\gamma$ -cyclodextrine

120 mg de cellulose microcristalline

31,5-mg d'amidon

1,5 mg d'acide silicique colloïdal

2 mg de stéarate de magnésium.

15 La quantité du complexe prednisolone- $\gamma$ -cyclodextrine se rapporte à une teneur en prednisolone de 11,2 %.

Poids total d'un comprimé : 200 mg

Les comprimés sont préparés par un procédé classique.

Pommade à la prednisolone à 0,5 %

20 On a ajouté à 4,777 g d'une pommade type Unguentum simplex d'alcools contenant 6 % de lanoline, 3 % d'alcool cétylstéarique et 12 % de vaséline blanche, 223 mg d'un complexe prednisolone- $\gamma$ -cyclodextrine. La quantité du complexe se rapporte à une teneur en prednisolone de 11,2 %.

25 Pommade à l'hydrocortisone à 1 %

On mélange à 4,576 g d'une pommade du type Unguentum simplex 424 mg du complexe hydrocortisone- $\gamma$ -cyclodextrine. La quantité du complexe se rapporte à une teneur en hydrocortisone de 11,8 %.

Pommade ophtalmique à l'hydrocortisone à 0,5 %

30 On ajoute à 4,778 g d'une pommade type Oculentum simplex d'alcools contenant 5 % de lanoline, 25 % de paraffine liquide et 70 % de vaséline pour ophtalmologie, 10 mg de chloramphénicol et 121 mg d'un complexe hydrocortisone- $\gamma$ -cyclodextrine. La quantité du complexe se rapporte à une teneur en hydrocortisone de 11,8 %

Injection aqueuse de dexaméthasone à 5 mg

## Composition :

	Complexe dexaméthasone- $\gamma$ -cyclodextrine	47,2 mg
	Chlorure de sodium	21 mg
5	Eau distillée, qualité injection, qsp	3 ml

Le complexe contient 10,6 % de dexaméthasone.

On dissout dans de l'eau fraîchement distillée, de qualité pour injection, le chlorure de sodium et le complexe dexaméthasone- $\gamma$ -cyclodextrine. On complète la solution à l'eau jusqu'au volume souhaité, on filtre et on la transvase dans des ampoules. On effectue une stérilisation en autoclave à 120°C pendant 20 minutes.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation ci-dessus décrits et représentés, à partir desquels on pourra prévoir d'autres modes et d'autres formes de réalisation, sans pour cela sortir du cadre de l'invention.

### Revendications

1. Complexes d'inclusion de stéroïdes peu solubles dans l'eau avec la  $\gamma$ -cyclodextrine.

5        2. Complexes d'inclusion selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils comprennent en tant que principe actif un composé choisi dans le groupe comprenant la méthyltestostérone, la spironolactone, le triacétate de pregnènetriolone, l'hydrocortisone, la prednisolone, la dexaméthasone et la triamcinolone.

10       3. Complexes d'inclusion selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que le rapport molaire entre le stéroïde et la  $\gamma$ -cyclodextrine est compris entre 1:2 et 1:3.

4. Complexe d'inclusion de spironolactone- $\gamma$ -cyclodextrine caractérisé en ce qu'il présente un rapport molaire de 1:2.

15       5. Procédé pour préparer des complexes d'inclusion de stéroïdes peu solubles dans l'eau avec la  $\gamma$ -cyclodextrine, caractérisé en ce qu'il consiste à mélanger une solution de stéroïdes peu solubles dans l'eau dans des alcanols ayant de 1 à 3 atomes de carbone, dans l'éther ou dans l'acétone à une solution aqueuse  
20 de  $\gamma$ -cyclodextrine, à une température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant utilisé, à refroidir le mélange et à isoler, d'une manière connue, le complexe stéroïde- $\gamma$ -cyclodextrine précipité.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce  
25 qu'on utilise le stéroïde et la  $\gamma$ -cyclodextrine selon le rapport molaire compris entre 1:1 et 1:10, de préférence entre 1:2 et 1:3.

7. Compositions pharmaceutiques contenant des stéroïdes, caractérisées en ce qu'elles comprennent en tant que principe  
30 actif un complexe d'inclusion d'un stéroïde peu soluble dans l'eau avec une  $\gamma$ -cyclodextrine, en association avec des supports inertes classiques, des excipients, et, facultativement, d'autres adjuvants de formulation classiques.

8. Procédé de préparation de compositions injectables  
35 stables contenant des stéroïdes, caractérisé en ce qu'il consiste